

# **SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: POTENSI BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP KADAR Tumor Necrosis Factor alpha PADA MODEL RHEUMATOID ARTHRITIS**

Ilma Zula Fatmawati, Reza Hakim, Doti Wahyuningsih\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

## **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun dan inflamasi, yang ditandai dengan nyeri, pembengkakan pada sendi yang dapat mengganggu fungsi fisik dan kualitas hidup. RA biasanya menyerang pada lutut, pergelangan dan persendiaan tangan. Peningkatan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  ditemukan pada proses terjadinya RA. Buah delima (*Punica granatum L.*) diketahui mengandung polifenol yang memiliki efek anti inflamasi. *Systematic literature review* mengenai mekanisme *Punica granatum L.* dalam menurunkan TNF- $\alpha$  pada RA belum dilakukan dengan metode ini. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari *Punica granatum L.* dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada rheumatoid arthritis.

**Metode:** *Systematic Literature Review*. Data penelitian dikumpulkan melalui Pubmed, Pubmed Central, dan Google Scholar berdasarkan kata kunci "*Punica granatum L.*", "TNF- $\alpha$ ", dan "*Rheumatoid Arthritis*". Sepuluh artikel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditetapkan untuk ditelaah.

**Hasil:** Dari sepuluh jurnal yang terpilih menyebutkan bahwa buah dan kulit delima (*Punica granatum L.*) serta kandungan polifenol yang ada didalamnya seperti *ellagic acid*, *urolithin A*, *rosmarinic acid* mampu menghambat sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  pada kondisi rheumatoid arthritis. Penekanan sintesis TNF- $\alpha$  melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B.

**Kata Kunci:** *Punica granatum*, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Rheumatoid Arthritis

\*Korespondensi:

Doti Wahyuningsih

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: [dotiwahyuningsih@unisma.ac.id](mailto:dotiwahyuningsih@unisma.ac.id)

# **SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: THE EFFECTS OF POMEGRANATE (*Punica granatum L.*) ON LEVELS OF Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Ilma Zulfa Fatmawati, Reza Hakim, Doti Wahyuningsih\*  
Medical Faculty, Islamic University of Malang

## **ABSTRACT**

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune and inflammatory disease, which is characterized by pain, swelling in the joints that can interfere with physical function and quality of life. RA usually affects the knees and joints of the hands. Pomegranate (*Punica granatum L.*) contains polyphenol that has been proved to have an anti-inflammatory property. Systematic literature review of mechanism *Punica granatum L.* on decreasing TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis condition have not been studied yet. The aim of this study is to learn of *Punica granatum L.* on decreasing TNF- $\alpha$  level in rheumatoid arthritis.

**Methods:** Systematic literature review. Data were collected from Pubmed, Pubmed Central and Google Scholar using "*Punica granatum L.*" "TNF- $\alpha$ " "rheumatoid arthritis" as the keyword. Ten articles according to the inclusion and exclusion criteria were chosen to be reviewed.

**Conclusion:** Ten chosen articles were proven that pomegranate peel and fruit along with its polyphenols such as *ellagic acid*, *urolithin A*, *rosmarinic acid* have the ability to decrease proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis. Synthesis of TNF- $\alpha$  suppression via inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway.

**Keywords:** *Punica granatum*, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Rheumatoid arthritis

Corresponding author:

Doti Wahyuningsih

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: [dotiwahyuningsih@unisma.ac.id](mailto:dotiwahyuningsih@unisma.ac.id)

## PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun dan inflamasi, yang ditandai dengan nyeri, pembengkakan pada sendi yang dapat mengganggu fungsi fisik dan kualitas hidup. RA biasanya menyerang persendian pada pergelangan tangan, tangan dan lutut.<sup>1</sup> Prevalensi usia pada pasien RA yaitu 70-79 tahun dengan perkiraan prevalensi 0,65%. Secara keseluruhan, 60,8% dan 7,0% pasien RA masing masing pada usia  $\geq 65$  tahun dan  $\geq 85$  tahun.<sup>2</sup> Prinsip pengobatan pada OA untuk mengurangi rasa sakit, kekakuan serta mempertahankan fungsi dan untuk menghambat proses penyakit. Prinsip pengobatan RA saat ini berfokus pada manajemen gejala dan modifikasi gejala penyakit. Pedoman saat ini merekomendasikan terapi *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) seperti *metotrexate*, *leflunomide* dan *hydroxychloroquine*. Kortikosteroid adalah obat antiinflamasi yang efektif yang dapat berkontribusi pada penyakit. Namun, perlu dipertimbangkan terhadap efek sampingnya.<sup>3</sup>

*Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-1* (IL-1) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan pada terjadinya RA. Kedua sitokin ini menginduksi *nitric oxide sintase* (iNOS), sehingga meningkatkan *nitric oxide* (NO) untuk kemudian menstimulasi apoptosis kondrosit. *Tumor necrosis factor alpha* dihasilkan terutama oleh makrofag sinovial yang secara langsung berkontribusi pada proses inflamasi akut & kronik pada RA.<sup>4,5</sup>

*Punica granatum* atau *pomegranate* (delima) telah dibuktikan memiliki sifat anti inflamasi. Ekstrak etanol yang diperoleh dari delima ini adalah antiinflamasi karena mampu menghambat produksi TNF- $\alpha$  dan menurunkan migrasi neutrofil.<sup>6</sup> Kulit dan buah delima (*whole fruit*) banyak menjadi perhatian para peneliti sebelumnya yang membahas tentang kandungan senyawa yang mampu menghambat *sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$* .<sup>7</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme *Punica granatum l.* dalam menurunkan TNF- $\alpha$  pada tikus RA dengan metode *Systematic Literature Review* (SLR) yang belum dilakukan ditelaah.

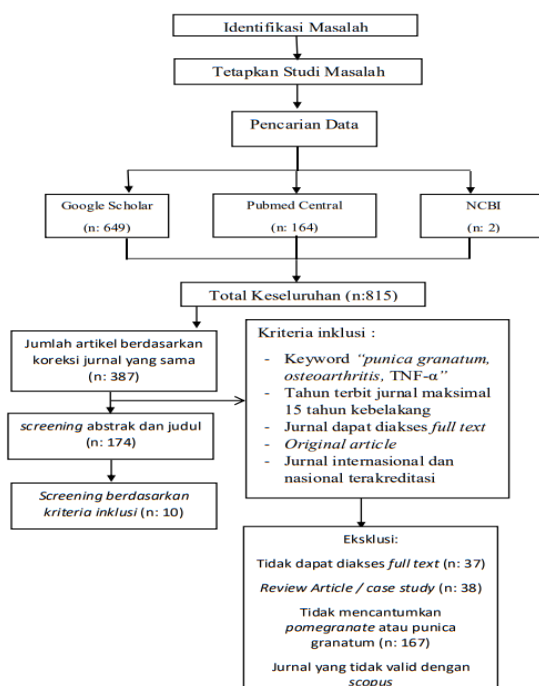
## METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan *Systematic Literature Reviews* (SLR), yang digunakan untuk merujuk pada metodologi penelitian atau riset tertentu dan pengembangan yang dilakukan untuk mengumpulkan serta mengevaluasi dari penelitian yang berhubungan atau terkait pada fokus topik tertentu.

### Tahapan Systematic Literature Review

Tahapan *systematic literature review* pada penelitian ini dapat dilihat pada **Gambar 1**.



**Gambar 1. Tahapan Pemilihan Jurnal dengan Metode Systematic Literature Review**

Penelitian dimulai dengan mengidentifikasi masalah, kemudian melakukan pencarian data dengan cara mencari jurnal di situs penyedia jurnal internasional terakreditasi yaitu Pubmed Central, NCBI dan Google Scholar. Kata kunci atau *keyword* yang digunakan merupakan istilah kedokteran (MeSH) untuk mendapatkan data yang lebih banyak. ("pomegranate" OR "punica granatum"), ("Rheumatoid Arthritis"), ("tumornecrosisfactoralpha" OR "TNF- $\alpha$ "). Dilanjutkan dengan screening sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, selanjutnya penilaian kualitas, ekstraksi data dan analisa data.

### Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah jurnal internasional dan terakreditasi yang membahas pengaruh *Punica granatum l.* terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada rheumatoid arthritis dengan rentang tahun terbit 2005-2020. Selanjutnya sampel dalam penelitian ini menggunakan minimal 10 artikel internasional dan nasional yang telah terakreditasi atau memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan.

## HASIL

### Metode Perolehan Ekstrak dan Senyawa Polifenol Delima

Metode perolehan ekstrak dan senyawa polifenol delima diperoleh melalui hasil pembelian senyawa murni dan melalui uji fitokimia. Pada penelitian Fikri *et al.*, (2018), Arab *et al.*, (2019), Huang *et al.*, (2019), Allam *et al.*, (2019), Gautam *et al.*, (2019), Shukla *et al.*, (2008), Karwasra *et al.*, (2019), Wang *et al.*, (2019), Wahyuningsih *et al.*, (2019) dan Mo *et al.*, (2013) senyawa didaatkan melalui proses ekstraksi dan uji fitokimia untuk memperoleh senyawa polifenol. Metode perolehan ekstrak dan senyawa polifenol delima terangkum pada

Tabel

1.

**Tabel 1 Metode Perolehan Ekstrak dan Senyawa Polifenol Delima**

Ekstrak dan Senyawa Polifenol Delima	Metode Perolehan Ekstrak dan Senyawa Polifenol Delima	Artikel Penelitian
<i>Whole Fruit</i> delima	Ekstrak buah delima diproduksi melalui dua langkah 1) buah delima di press lalu diambil ekstrak kasar 2) ekstraksi fase kasar (padat) untuk menghasilkan bubuk	Shukla <i>et al.</i> , 2008
Ekstrak metanol kulit delima: <i>Ellagic acid</i> (Polar)	Hasil ekstraksi metanol 90% kulit delima melalui HPLC ( <i>high performance liquid chromatography</i> )	Mo <i>et al.</i> , 2013
<i>Ellagic Acid</i> (whole fruit delima)	Hasil pembelian senyawa murni dari Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)	Allam <i>et al.</i> , 2016
<i>pomegranate concentrated powder</i>	Hasil dari pembelian ekstrak delima dari ASYA Meyve Suyu ve Gıda San, Turkey	Choi <i>et al.</i> , 2017
Eksrak metanol kulit delima: <i>Rosmarinic acid</i> (Polar)	Hasil ekstraksi metanol 90% kulit delima dengan metode <i>percolation</i> menggunakan alat <i>Soxhlet</i>	Gautam <i>et al.</i> , 2019
Ekstrak metanol kulit delima (Polar)	Hasil ekstraksi kulit delima dengan pelarut metanol	Karwasra <i>et al.</i> , 2019
Ekstrak etanol kulit delima (Polar)	Bubuk kulit delima diekstraksi dengan etanol absolut menggunakan alat <i>Soxhlet</i>	Wang <i>et al.</i> , 2019
Ekstrak ethanol kulit delima (Polar)	Hasil ekstraksi etanol 80% kulit delima	Wahyuningsih <i>et al.</i> , 2019
<i>Urolithin A</i> (whole fruit delima)	Hasil pembelian senyawa murni dari Herbpurify (Chengdu, China)	Fu <i>et al.</i> , 2019
<i>Ellagic Acid</i> (whole fruit delima)	Hasil dari pembelian senyawa murni dari Sigma-Aldrich (St. Louis, MD, USA)	Arab <i>et al.</i> , 2019

**Keterangan:** Tabel diatas menunjukkan metode perolehan ekstrak senyawa polifenol Delima berdasarkan 10 jurnal yang sudah masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

**Tabel 5.1 Efek Buah Delima Terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada Rheumatoid arthritis**

Model Penyakit	Hewan Coba	Desease Induction	Perlakuan	Efek Terhadap TNF- $\alpha$	Referensi
RA	Tikus	<i>Collagen-induced arthritis</i> (CIA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok perlakuan diberi <i>Punicalagin</i> 50mg/kg/hari</li> <li>Diberikan selama 14 hari setelah induksi CIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pemberian <i>Punicalagin</i> dapat <math>\downarrow</math> TNF-<math>\alpha</math> (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant</i> (CFA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok perlakuan diberi <i>ellagic acid</i> 50mg/kg/hari</li> <li>Diberikan selama 20 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pemberian <i>ellagic acid</i> <math>\downarrow</math> TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>	(Fikri <i>et al.</i> , 2018)
RA	Mencit	<i>Collagen-induced arthritis</i> (CIA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok perlakuan 1: diberikan dosis 13,6mg/kg ekstrak <i>pomegranate</i></li> <li>Kelompok perlakuan 2: diberikan dosis 34mg/kg ekstrak</li> <li>Diberikan dalam 10 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pemberian ekstrak <i>pomegranate</i> dosis tinggi lebih efektif menekan produksi TNF-<math>\alpha</math> (<math>P &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	(Shukla <i>et al.</i> , 2008)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis yang diberi ekstrak kulit delima 80, 160, 320 mg/ tikus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mampu <math>\downarrow</math> TNF-<math>\alpha</math> (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>	(Wahyuningsih <i>et al.</i> ,

		(CFA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstrak kulit delima diberikan sebanyak 30kali, dalam 60 hari secara bergantian</li> </ul>		2019)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i> injeksi subkutan 0,1 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis yang diberi <i>rosmarinic acid</i> 25, 50 mg/kgBB</li> <li>• Diberikan setelah 12 hari pasca induksi, secara oral</li> <li>• Pemberian selama 28 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian <i>rosmarinic acid</i> 25 &amp; 50 mg/kg terjadi ↓ signifikan pada TNF-α (p&lt;0,001)</li> </ul>	(Gautam <i>et al.</i> , 2019)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i> 0.05%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diberi ekstrak kulit delima oral dengan dose 50,100, dan 200 mg/kgBB</li> <li>• Percobaan dilakukan hingga hari ke-21</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian ekstrak kulit delima 200mg/kg secara signifikan (p&lt;0,001) mengurangi serum TNF-α</li> </ul>	(Karwasra <i>et al.</i> , 2019)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis yang diberikan 500 dan 750 mg/kgBB ekstrak/hari selama 28 hari secara oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian ekstrak kulit delima secara signifikan ↓ kadar TNF-α (p&lt;0,05)</li> </ul>	(Wang <i>et al.</i> , 2019)
RA	Mencit	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>standardized pomegranate rind extract</i> (SPRE) (5%, 2.5% dan 1%) dan <i>ellagic acid</i> (EA) (0.65%, 0.325% dan 0.13%)</li> <li>• Diberikan selama 13 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian SPRE &amp; EA ↓ kadar TNF-α (p&lt;0,001)</li> </ul>	(Mo <i>et al.</i> , 2013)
RA	Mencit	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i> injeksi subkutan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis yang diberikan 700mg/kgBB dibagi 12 suntikan dengan 3 suntikan/minggu selama 4 minggu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menunjukkan ↓ signifikan kadar serum TNF-α (p&lt;0,01)</li> </ul>	(Allam <i>et al.</i> , 2015)
RA	Tikus	<i>Complete Freund's adjuvant (CFA)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis pemberian <i>ellagic acid</i> 50mg/kg/hari selama 20 hari setelah induksi CFA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemberian <i>ellagic acid</i> ↓ TNF-α (p&lt;0,05)</li> </ul>	(Arab <i>et al.</i> , 2019)

## PEMBAHASAN

### Potensi Senyawa Buah Delima dalam Menurunkan Kadar TNF-α pada Rheumatoid Arthritis

Sepuluh jurnal yang dibahas melaporkan pengaruh buah delima terhadap penurunan kadar TNF-α pada penelitian *in-vivo* dengan model penyakit rheumatoid arthritis. Pada penelitian Huang *et al.*, (2021) dilakukan pemberian *punicalagin*, Shukla *et al.*, (2008); Wahyuningsih *et al.*, (2019), Karwasra *et al.*, (2019), Wang *et al.*, (2019); menggunakan ekstrak delima; Gautam *et al.*, (2019) diberikan *rosmarinic acid*; penelitian Mo *et al.*, (2013); Allam *et al.*, (2015) dan Arab *et al.*, (2019) menggunakan *ellagic acid*.

Penelitian yang dilakukan Shukla *et al.* (2008) Pemberian POMx mampu menekan produksi TNF-α, IL-1β, IL-6, NO, NF-kB dan

meningkatkan *collagen type II*. Selain itu, POMx juga mampu menurunkan gejala klinis arthritis (pembengkakan, erythema, dan kekakuan sendi). CIA dapat mengaktivasi *T-helper* yang akan menginduksi sitokin pro-inflamasi TNF-α, IL-1β, IL-6. Pada kondisi RA terjadi peningkatan iNOS, banyaknya iNOS dapat diinduksi secara kimiawi atau biokimiawi termasuk mediator inflamasi TNF-α dan IL-1β. Selanjutnya, iNOS akan membentuk NO. Peningkatan NO akan menghambat sintesis *collagen type II* yang akan memperburuk kondisi inflamasi. Selain itu NO juga berperan pada vasodilatasi, maka dari itu gejala klinis yang diamati nampak erythema. Penurunan tanda gejala klinis yang diamati kemungkinan besar disebabkan oleh penghambatan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-6, dan IL-1β. pada penelitian ini gejala klinis bisa jadi membaik tetapi tidak dilakukan pemeriksaan X-ray. Pada penelitian ini terjadi

penurunan TNF- $\alpha$  pada OA melalui mekanisme penghambatan NF-kB.

Pada sinovium RA menghasilkan berbagai sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- $\alpha$  yang terlibat dalam pembentukan pannus, aktivasi osteoklas dan proses penghancuran sendi melalui aktivasi makrofag, sel T dan osteoklas. NF-kB adalah faktor transkripsi yang berpartisipasi dalam mengatur ekspresi gen pro-inflamasi. Pada RA, jalur NF-kB merupakan pengatur terjadinya peradangan sinovial dan kerusakan sendi. Pada penelitian Huang *et al.* (2021) mengamati bahwa punicalagin menekan fosforilasi yang diinduksi TNF- $\alpha$  dari IKK $\beta$  yang diatur melalui interferensi di awal jalur sinyal IKK. Punicalagin mampu menurunkan kadar serum TNF- $\alpha$  pada tikus CIA, analisis patologi menunjukkan punicalagin secara signifikan melemahkan infiltrasi sel, hiperplasia sinovial dan kerusakan tulang rawan pada tikus CIA.

Penelitian yang dilakukan Fikri *et al.*, (2018) menunjukkan pemberian *ellagic acid* mampu menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada RA melalui jalur NF-kB. Peran penting NF-kB pada RA diketahui untuk mengendalikan terjadinya inflamasi. Dalam hal ini, NF-kB dilaporkan mengatur sintesis transkripsi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan iNOS. Sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  berperan penting dalam patogenesis RA sebagai pemicu berbagai mekanisme intraseluler yang mendorong terjadinya radang sendi, misalnya rekrutmen leukosit, sintesis sitokin dan degradasi tulang. Pada penelitian ini selain dapat menurunkan TNF- $\alpha$ , *ellagic acid* juga mampu menurunkan kadar MMP-9 dan IL-1 $\beta$ .

Penelitian yang dilakukan Wahyuningsih *et al.* (2019) menggunakan 80% ekstrak etanol kulit delima yang secara signifikan menurunkan TNF- $\alpha$ , MMP-9 dan IL-6. Injeksi CFA yang mengandung *Mycobacterium* inaktif dapat mengaktifkan *T-helper* yang akan menginduksi pengeluaran sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$ , IL-6. NF-kB memiliki peran penting, sebagai mediator untuk mentranskripsikan sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- $\alpha$  dan IL-6. Pada penelitian in-vitro Liu *et al.*, (2019) sel makrofag RAW264.7 yang diinduksi lipopolisakarida menunjukkan polifenol kulit delima mampu menekan aktifitas NF-kB karena aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan yang tinggi pada delima.

Karwasra *et al.* (2019) dalam penelitiannya menjelaskan ekstrak kulit buah delima kaya akan *tannin* dan *flavonoid* mampu menghambat mekanisme NF-kB yang bisa menurunkan TNF- $\alpha$ . Sitokin lain seperti IL-1 $\beta$ , dan IL-6 dengan pemberian dosis yang sama secara signifikan juga menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dalam penelitian ini delima terbukti menghambat NF-kB dan temuan ini

menunjukkan bahwa penghambatan aktivitas NF-kB oleh ekstrak kulit buah delima dapat bertanggung jawab untuk aktivitas anti inflamasi yang berpengaruh terhadap sitokin inflamasi.

Ketiga penelitian yaitu Karwasra *et al.*, (2019) Gautam *et al.*, (2019), dan Wang *et al.*, (2019) selain membuktikan bahwa ekstrak kulit delima mampu menurunkan TNF- $\alpha$ , ia juga memeriksa kadar SOD dan MDA. Dalam hal ini SOD dan MDA perlu diperiksa karena pada kondisi arthritis produksi ROS akan meningkat dan menyebabkan kondisi stress oksidatif dan peningkatan lipid peroksidase. Pada kondisi ini MDA juga akan meningkat karena terjadi peningkatan lipid peroksidase. Aktivitas SOD pada RA akan menurun karena peningkatan MDA.

Data hasil penelitian Wang *et al.* (2019) pemberian ekstrak kulit delima menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan MDA ( $p < 0,05$ ). Pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan gambaran patologi RA yang membaik dengan pemberian ekstrak kulit delima. Stress oksidatif sebagai mekanisme penting yang mendasari RA. Peningkatan ROS pada kondisi RA akan meningkatkan lipid peroksidase. Pada kondisi ini MDA juga akan meningkat, selain itu TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  juga mampu menginduksi ROS sehingga memperberat peradangan RA. TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  berperan pada patogenesis RA yang mampu meningkatkan erosi pada tulang, terjadinya inflamasi dan penghancuran pada kartilago articular.

Penelitian yang dilakukan Gautam *et al.* (2019) melaporkan *rosmarinic acid* menurunkan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang signifikan. Selain itu *rosmarinic acid* secara signifikan mampu menurunkan arthritis skor, MDA, RBC, WBC. Perbaikan yang signifikan pada RA dengan pemberian *rosmarinic acid* menunjukkan efek perlindungannya terhadap inflamasi dan radang pada sendi. Hal ini membuktikan bahwa aktivitas delima yang mengandung *rosmarinic acid* dapat berfungsi sebagai antiinflamasi karena sifat antioksidatifnya. Induksi CFA pada tikus menyebabkan kerusakan tulang subkondral lalu terjadi proses peradangan yang menandakan adanya kerusakan, kemudian difagosit oleh makrofag. Makrofag akan mensekresikan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang merupakan sitokin utama pada arthritis. TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  akan meningkatkan produksi ROS. Produksi ROS yang berlebih akan meningkatkan MDA karena terjadi peningkatan lipid peroksidase. Pemeriksaan RBC dan WBC diperlukan karena pada saat inflamasi aktif kondisinya WBC meningkat dan RBC menurun. Pemberian *rosmarinic acid* mampu menurunkan WBC dan meningkatkan RBC. Penelitian yang dilakukan Mo *et al.*, (2013) mengamati aktivitas anti inflamasi pada *ellagic acid* ekstrak kulit delima. Pada penelitian ini, ekstrak kulit delima

menunjukkan penekanan pada TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Ekstrak kulit delima dapat menghambat jalur NF-kB yang akan menurunkan sekresi pada TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Pada pemeriksaan histologi masih terdapat peradangan akut tetapi tidak terlalu parah seperti pada kelompok kontrol. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Karwasra *et al.*, (2019) dan Wahyuningsih *et al.*, (2019) .

Pada penelitian Allam *et al.* (2016) didapatkan aktivitas anti-rematik dari *ellagic acid*. Dijelaskan bahwa *ellagic acid* merupakan senyawa fenolik salah satunya dapat ditemukan pada delima. *Ellagic acid* selain dapat menurunkan TNF- $\alpha$ , ia juga dapat menurunkan IL-17, IL-10, TGF- $\beta$  dan IFN- $\gamma$ . Pada pemeriksaa klinis terlihat edema pada telapak kaki hewan coba berkurang dan terjadi penurunan skor histopatologis. Sitokin IL-17 di produksi oleh *Th-17*, IL-10 dan TGF- $\beta$  diproduksi oleh *tregs cell* dan IFN- $\gamma$  di produksi oleh *Th-1*. Pengaktifn sitokin tersebut dapat mempengaruhi terjadinya *osteoclatogenesis* yaitu perkembangan osteoklas dari sel darah, khususnya dari makrofag. *Ellagic acid* dapat menghambat aktivitas jalur NF-kB. Penelitian lain menunjukkan bahwa *ellagic acid* menurunkan produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  yang merupakan sitokin inflamasi. Ekstrak buah delima, yang kaya akan *ellagic acid* , terbukti menunda onset dan mengurangi keparahan arthritis pada tikus. Efek terapeutik *ellagic acid* mungkin terletak pada penghambatan perekrutan leukosit dan penurunan regulasi sitokin proinflamasi. Mekanisme yang tepat dimana *ellagic acid* menurunkan kadar TNF- $\alpha$  tidak jelas dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Namun, menurut Ahad *et al.* (2014) *ellagic acid* menekan sintesis TNF- $\alpha$  dengan menghambat jalur NF-kB.

Penelitian yang dilakukan oleh Arab *et al.*, (2016) sejalan dengan penelitian Allam *et al.*, (2019) bertujuan mengamati potensi *ellagic acid* dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  karena induksi CFA. Selain itu *ellagic acid* dapat menurunkan *marker* lain seperti IL-10, COX-2 dan penurunan protein caspase-3. Sitokin TNF- $\alpha$ , IL-10 akan membentuk *death-inducing signaling complex* (DISC) yang akan mengaktifkan (FADD) dan *procaspase-8* . DISC secara otomatis akan mengaktifkan *caspase 3* dan 8 pada molekul target di mitokondria dan seanjutnya terjadi apoptosis. Selain itu IL-10 dan TNF- $\alpha$  yang diaktifkan *tumor associated makrofag* (TAM) yang berkontribusi pada COX-2 juga akan terjadi apoptosis. *Ellagic acid* dapat berfungsi untuk menekan inflamasi melalui penurunan TNF- $\alpha$ , dan COX-2.

## KESIMPULAN

Berdasarkan studi pustaka *systematic literature review* yang telah dilakukan, buah dan kulit *Punica granatum l.* serta kandungan polifenol yang ada didalamnya seperti *ellagic acid*, *urolithin A*, *rosmarinic acid* mampu menghambat sitokin

proinflamasi TNF- $\alpha$ . Polifenol yang terkandung pada buah delima mampu menekan produksi p38-MAPK dan NF-kB yang berhubungan dengan pembentukan TNF- $\alpha$ . Sehingga kandungan pada buah delima mampu menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan mengurangi terjadinya inflamasi.

## SARAN

Penelitian ini menyarankan hal-hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan:

1. Melakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui mekanisme *Punica granatum l.* dalam menghambat TNF- $\alpha$  dengan metode *in-silico*.
2. Melakukan penelitian lanjutan tentang *Punica granatum l.* dalam menghambat TNF- $\alpha$  pada manusia untuk mengetahui kecocokan hasil dengan penelitian *in-vivo* dan *in-vitro*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM FK Universitas Islam Malang, pembimbing, penguji, serta teman dan tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Heidari B. 2011. Kne osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian journal of internal medicine*.
- [2]. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. 2016. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*.
- [3]. Youngcharoen, P., Hersherberger, P. E. and Aree-ue, S. 2016. Pain in eldely patients with knee osteoarthritis : an integrative review of psychosocial factors, *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*.
- [4]. Rasheed, Z., Akhtar, N. and Haqqi, T. M. 2010. Pomegranate extract inhibits the interleukin-1 b induced activation of MKK-3, p38 a -MAPK and transcription factor RUNX-2 in human osteoarthritis chondrocytes, *Arthritis research & therapy*, 12 (5).pp. 1–13.
- [5]. Christy L. 2014. *Structure and Function of the Musculoskeletal System*, dalam McCance, K.L. dan Hether S. E. *Pathophysiology: The Biology Basic for Disease in Adults and Children 7th ed* Canada: Elsevier.

- [6]. Pinheiro, Aruana Joaquim Matheus Costa Rodrigues et al. 2018. *Punica granatum* L. Leaf Extract Attenuates Lung Inflammation in Mice with Acute Lung Injury. *Journal of immunology research*.
- [7]. Xu, J., Zhao, Y. and Aisa, H. A. 2017. Anti-inflammatory effect of pomegranate flower macrophages, *Pharmaceutical Biology*. Informa Healthcare USA .
- [8]. Shaygannia, E. Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. 2016. A Review Study on *Punica granatum* L, *J Evid Based Complementary Altern Med*.
- [9]. Fu X, Gong LF, Wu YF, Lin Z, Jiang BJ, Wu L, Yu KH. 2019. Urolithin A targets the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathways and prevents IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response in human osteoarthritis: in vitro and in vivo studies. *Food Funct*.
- [10]. Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. 2008. Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Nutrition* .
- [11]. Beom-Rak Choi, Sae-Kwang Ku, Su-Jin Kang, Hye-Rim Park, Mi-Sun Sung, Young-Joon Lee, Ki-Moon Park. 2017. Selection of the optimal herbal composition of pomegranate concentrated powder from aqueous extracts of *Eucommiae Cortex* and *Achyranthis Radix* to treat osteoarthritis in rats. *Journal Korean Med*.
- [12]. Doti Wahyuningsih, Annisa Amilia, Meilano Setiawan Amiruddin, Asri Cahyaningrum, Laili Chinthianur Kurniasari. 2019. *Journal of Tropical Life Science*. Vol. 10, No. 1, 57 – 66
- [13]. Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. 2008. Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 24(7-8):733-43.
- [13]. Gautam RK, Gupta G, Sharma S, Hatware K, Patil K, Sharma K, Goyal S, Chellappan DK, Dua K. 2019. Rosmarinic acid attenuates inflammation in experimentally induced arthritis in Wistar rats, using Freund's complete adjuvant. *Int J Rheum Dis*.
- [14]. Ritu Karwasra, Surender singh, Deeksha Sharma, Shivkant Sharma, Nitin Sharma, Kushagra Khanna. 2019. Pomegranate supplementation attenuates inflammation, joint dysfunction via inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental models of rheumatoid arthritis. *Journal of Food Biochemistry*.
- [15]. Yanming Wang, Tao He, Zhiming Li, Shujun Gai. 2019. Effect of ethanol extract of *Punica granatum* L against Freund's complete adjuvant-induced arthritis in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* .
- [16]. Mo J, Panichayupakaranan P, Kaewnopparat N, Nitiruangjaras A, Reanmongkol W. 2013. Topical anti-inflammatory and analgesic activities of standardized pomegranate rind extract in comparison with its marker compound ellagic acid in vivo. *J Ethnopharmacol*.
- [17]. Allam G, Mahdi EA, Alzahrani AM, Abuelsaad AS. 2015. Ellagic acid alleviates adjuvant induced arthritis by modulation of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Cent Eur J Immunol*.
- [18]. Colombo E, Sangiovanni E, Dell'agli M. 2013. A review on the anti-inflammatory activity of pomegranate in the gastrointestinal tract. *Evid Based Complement Alternat Med*.
- [19]. Liu Q, Tang G-Y, Zhao C-N et al. (2019) Antioxidant Activities, Phenolic Profiles, and Organic Acid Contents of Fruit Vinegars. *Antioxidants* 8 (4): 78.
- [20]. Hany H. Arab, Amany M. Gad, Ebtehal Mohammad Fikry, Ahmed H. Eid. 2019. Ellagic acid attenuates testicular disruption in rheumatoid arthritis via targeting inflammatory signals, oxidative perturbations and apoptosis. *Life Science*.
- [21]. Rigoglou S, Papavasiliou AG. 2013. The NF- $\kappa$ B signalling pathway in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol*.
- [22]. Roman-Blas JA, Jimenez SA. 2006. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *OsteoArthritis Research Society International*.
- [23]. Lu C, Li Y, Hu S, Cai Y, Yang Z, Peng K. 2018. Scoparone prevents IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through the

PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed Pharmacother.*

- [24]. Fonseca, V. Nunes-Souza, M. O. F. Goulart, and L. A. Rabelo. 2019. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- [25]. Li H, Yang B, Huang J, Lin Y, Xiang T, Wan J, Li H, Chouaib S, Ren G. 2015.

Cyclooxygenase-2 in tumor-associated macrophages promotes breast cancer cell survival by triggering a positive-feedback loop between macrophages and cancer cells. *Oncotarget*.

- [26]. Aida Zarfeshany, Sedigeh Asgary, Shaghayegh Haghjoo Javan. 2014. Potent Health Effect of Pomegranate. *Advanced Biomedical Research*.